

Contains No CBI

8EHQ-92-12212  
88920010434  
INIT



**RHÔNE-POULENC INC.**  
CN 7500, CRANBURY, NJ 08512-7500  
TELEPHONE: (609) 860-4000

A

10/29/92 11:10:56

October 29, 1992

**FEDERAL EXPRESS**

Document Processing Center (TS-790)  
Attn: Section 8(e) Coordinator (CAP Agreement)  
Office of Toxic Substances  
Environmental Protection Agency  
401 M Street, S.W.  
Washington, D.C. 20460

RE: Report Submitted Pursuant to the TSCA Section 8(e) Compliance Audit Program

CAP ID NO.: 8ECAP - 0004

RP CAP REPORT NO.: RPS - 0334

Dear Sir/Madam:

On behalf of Rhône-Poulenc Inc. (RPI, CN5266, Princeton, NJ 08543-5266) and its subsidiaries, the attached report is being submitted to the Environmental Protection Agency (EPA) pursuant to the Toxic Substances Control Act (TSCA) Section 8(e) Compliance Audit Program (CAP Agreement) executed by RPI and EPA (8ECAP - 0004).

The enclosed reports provide information on the following chemical substances:

Chemical Identity: Aniline ✓  
CAS Registry No: 62-53-3 ✓  
CAS Registry Name: Benzenamine

Chemical Identity: p-fluoroaniline  
CAS Registry No.: 371-40-4 —  
CAS Registry Name: 4-fluorobenzenamine

Chemical Identity: p-fluoronitrobenzene  
CAS Registry No.: 350-46-9 ✓  
CAS Registry Name: 1-fluoro-4-nitrobenzene

Chemical Name: M-trifluoromethylthioaniline  
CAS Registry No.: 369-68-6 \*  
CAS Registry Name: 3-[(trifluoromethyl)thio]benzenamine

mm  
3/6/95

The title of the enclosed report is:

Toxicite Aigue et Subaigue Chez le Rat, par Inhalation de Diverses Amines Aromatique Halogenees  
(Acute and Subacute Toxicity in the Rat by Inhalation of Aromatic Halogenated Amines)

The following is a summary of the adverse effects in this report

Tremors and hypersensitivity to noise were observed in rats exposed for 4 hours to 1.3 ml/m<sup>3</sup> p-fluoroaniline. At a lethal concentration of 2.4 ml/m<sup>3</sup>, convulsions were observed. The inhalation LC50 for this chemical is between 2 to 3 g/m<sup>3</sup>.

Convulsions and hypersensitivity to noise were observed in rats exposed for 4 hours to 2 or 2.4 ml/m<sup>3</sup> p-fluoronitrobenzene. The inhalation LC50 for this chemical is approximately 2.6 g/m<sup>3</sup>.

In the subacute inhalation study, aniline, p-fluoronitrobenzene, and m-trifluoromethylthioaniline produced decreases in hematocrit, hemoglobin, erythrocytes, and leucocytes and an increase in methemoglobin. Evidence of reversibility was observed during the two week recovery period at the end of treatment.

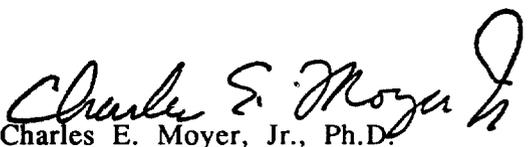
RPI does not claim any portion of the information in this submission to be TSCA confidential business information (TSCA CBI).

RPI has not previously submitted any TSCA Section 8(e) notices or premanufacture notification on the subject chemical substance.

In total, RPI is submitting three copies of the enclosed report and this cover letter: an original and two copies.

Further questions regarding this submission may be directed to Dr. Glenn S. Simon, Director of Toxicology at (919)549-2222 (Rhône-Poulenc, P.O. Box 12014, 2 T.W. Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709).

Sincerely,

  
Charles E. Moyer, Jr., Ph.D.  
Director, Product Safety  
(609)860-3589

CEM,Jr/mam  
Enclosures



I.F.R.E.G. - R  
- 760303

S O M M A I R E  
-----SSSSS-----

	Pages
- Description de l'installation d'inhalation .....	2
- Modalités de réalisation de l'atmosphère toxique .....	3
Echantillons étudiés .....	5
<u>1/ TOXICITE AIGUE DES DIVERSES AMINES</u> .....	6
11/ Aniline .....	6
12/ Fluoro-4-aniline .....	7
13/ Fluoro-4-nitrobenzène .....	7
14/ M. trifluoromethylthioaniline .....	8
<u>2/ DIVERS ESCAIS PRELIMINAIRES REALISES</u> .....	9
21/ Aniline .....	9
22/ Fluoroaniline et fluoronitrobenzène .....	11
23/ Metatrifluoromethylthioaniline .....	13
Conclusion des essais préliminaires .....	15
<u>3/ ESSAI DEFINITIF</u> .....	16
31/ Protocole expérimental .....	17
<u>32/ Résultats</u> .....	22
32/1 Données hématologiques .....	22
32/2 Examens biochimiques .....	27
32/3 Anatomopathologie .....	28
33/ Conclusion .....	29
<u>4/ ERREUR HISTORIQUE</u> .....	30

-----SSSSS-----

# BEST COPY AVAILABLE

I.P.H.L.S. -  
760303

001

A la demande de la Société RHONE POULENC, nous avons procédé à l'étude, chez le rat, de la toxicité des vapeurs émises par diverses amines aromatiques halogénées comparées à celles de l'aniline.

Les produits qui ont fait l'objet de l'étude décrite ci-après ont été, outre l'aniline, le parafluoroaniline, le parafluoronitrobenzène et la meta trifluoromethylthioaniline.

Cette expérimentation s'est déroulée en plusieurs temps :

## 1er temps

Evaluation de la toxicité aigue des divers composés afin de comparer les risques d'intoxication aigue des divers composés comparés à l'aniline.

## 2e temps

Evaluation approximative en fonction du protocole d'intoxication retenu des doses minimales actives pour chaque produit, ces essais ayant pour but de définir les doses de l'essai définitif permettant d'encadrer une dose maximale tolérée en traitement itératif quotidien sur 4 semaines.

## 3e temps

Réalisation de l'essai définitif concomitant avec les 3 produits aniline - fluoronitrobenzène et meta trifluoromethylthioaniline.

Cet essai a mis en oeuvre pour chaque produit 3 lots de rats soumis 4 heures par jour pendant 4 semaines (6 jours sur 7) à des concentrations de vapeurs dans l'air (en progression de raison 3).

Des examens hématologiques et histologiques ont été réalisés juste à la fin de la période de traitement puis après deux semaines de repos.

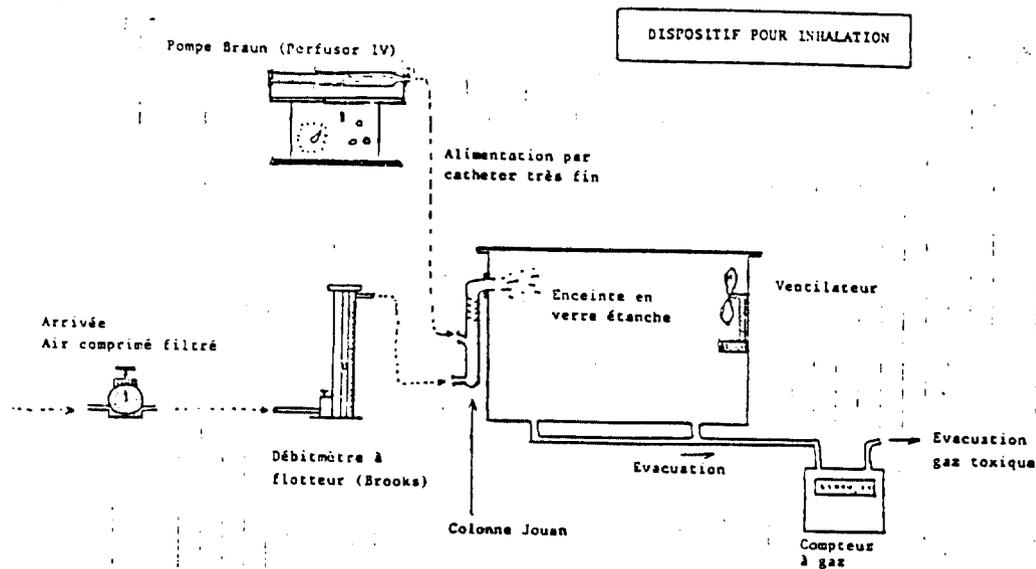
DESCRIPTION DE L'INSTALLATION D'INHALATION

Pour les divers essais réalisés, nous avons utilisé la même installation. Seule la dimension des enceintes a varié (enceintes de 500 litres pour certains essais préliminaires et de 100 litres pour les essais définitifs).

Le principe de l'installation est le suivant : (voir dessin page suivante) :

Une enceinte en verre étanche est traversée par un courant d'air surchargé en vapeurs du produit étudié. Cette atmosphère toxique est produite par une colonne aérosol Jouan alimentée d'une part avec de l'air comprimé arrivant à pression et débit constants et d'autre part, avec le liquide étudié amené à la colonne à un débit précis au moyen d'une pompe à perfusion de type Braun (seringue dont le piston est poussé à vitesse très lente et constante selon la programmation).

Le débit d'air avant l'arrivée de la colonne est réglé au moyen d'un débitmètre à flotteur (Brooks) pré-étalonné en fonction de la pression choisie. L'atmosphère polluée sortant de la colonne est directement envoyée dans l'enceinte où elle est brassée au moyen d'un ventilateur. Cet air, qui se trouve à la pression atmosphérique dans l'enceinte pénètre sur l'une des faces de l'enceinte, à la partie supérieure et repart par diverses sorties pratiquées sur le plancher de l'enceinte. Ces sorties sont réunies entre elles et reliées à un système d'évacuation. Pour chaque essai en début et en fin de séance, le débit d'air arrivant dans la colonne est contrôlé en adaptant la sortie de l'enceinte sur un compteur à gaz (Schlumberger) ; le débit mesuré à la sortie doit être identique à celui défini par le débitmètre à flotteur.



- MODALITES DE REALISATION DE L'ATMOSPHERE TOXIQUE

On définit les paramètres et hypothèses suivants :

- . Volume de l'enceinte  $V$
- . Débit à l'entrée = débit à la sortie =  $d$
- . Concentration finale voulue dans l'enceinte  $C_i$
- . Concentration de l'air en vapeur toxique à l'entrée :  $K C_i$
- . Quantité dans l'enceinte à l'instant "t" :  $x(t)$
- . Concentration dans l'enceinte  $C_a(t) = \frac{x(t)}{V}$

(on considère que le brassage de l'atmosphère introduite est immédiat et que la concentration est la même en tout point de l'enceinte).

Si on envoie dans l'enceinte une atmosphère à concentration égale à celle désirée en finalité dans l'enceinte ( $K C_i = C_i$ ), on partira d'une concentration 0 pour aboutir, sans pouvoir l'atteindre, à la concentration  $C_i$ . La concentration à l'instant  $t$  est donnée par l'équation :

$$C_a(t) = K C_i (1 - e^{-\frac{d}{V} t});$$

M.F.R.E.B. - R  
760303

004

Si  $d/v$  est suffisamment grand, on obtient rapidement une concentration  $C_e$  proche de  $K C_i$ .

Par exemple, si  $d/v = 2$ , on obtient une concentration égale à  $0,9 C_i$  en 72 minutes et en 28 minutes pour  $d/v = 5$ .

On peut faire pénétrer dans l'enceinte une atmosphère plus concentrée que celle désirée en final ( $K C_i > C_i$  c'est-à-dire  $K \neq 1$ ) et calculer pour une valeur donnée de  $K$  et de  $d/v$  le temps au bout duquel la concentration dans l'enceinte a atteint exactement et en théorie la valeur  $C_i$ . Ce temps est donné par l'équation  $t = \frac{V}{d} \ln \frac{K}{K-1}$

Dans le cas de l'étude entreprise avec les amines aromatiques, nous nous sommes arrêtés à la première solution, c'est-à-dire à envoyer dans l'enceinte une atmosphère  $C_i$ , car nous avons généralement utilisé des enceintes de 100 litres avec un débit de 500 litres par heure ( $d/v = 5$ ). Le fait d'atteindre  $0,9 C_i$  dans l'enceinte en moins de 30 minutes pour des séances de 4 heures nous a paru satisfaisant.

BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

005

ECHANTILLONS ETUDIES

Les produits étudiés ont été les suivants :

- Aniline (origine Prolabo) (densité 1,02)
- p. fluoroaniline (présentation liquide)
- p. fluoronitrobenzène (produit jaune clair en état de surfusion à la température ordinaire - densité du liquide 1,30).  
Les essais avec ce produit ont nécessité un chauffage léger et constant avec de l'air chaud de l'ensemble seringue - cathéter - colonne Jouan.
- m. trifluoromethylthioaniline (présentation liquide - densité 1,35)

Les diverses séances d'inhalation ont été réalisées dans la pénombre afin d'éviter une éventuelle photodégradation.

1/ TOXICITÉ AIGUE DES DIVERSES AMINES

Ces essais ont été réalisés en 2 temps : d'abord dans des enceintes de 500 litres et un débit d'air de 1500 litres/heure, puis dans des enceintes de 100 litres avec un débit de 500 litres par heure.

Dans tous les cas, l'espèce animale a été le rat et la durée des inhalations a été de 4 heures après quoi les animaux étaient mis en observation pendant 1 semaine.

C'est seulement pour l'aniline que nous avons recherché si certaines doses non mortelles en administration unique le devenaient en administration itérative.

Les résultats obtenus figurent ci-après. Dans tous les cas, les concentrations sont définies en ml de produit liquide vaporisé dans 1 m<sup>3</sup> d'air.

11/ ANILINE  
-----

- une inhalation à 0,25 ml de produit (environ 250 mg) par m<sup>3</sup> ne provoque aucun symptôme toxicologique.
- une inhalation à 1,2 ml/m<sup>3</sup> n'a provoqué aucune mortalité sur les 5 animaux traités. Si cette inhalation est répétée le lendemain on note une mortalité qui survient 48 heures après la seconde séance.

Les 2 essais précédents ont été réalisés en enceintes de 500 litres (d/v = 3) et les suivants en enceinte de 100 L (d/v = 5).

- pour une concentration de 2,4 ml/m<sup>3</sup> on note une prostration importante des animaux avec récupération dans les 2 jours suivants.
- avec une concentration de 3,8 ml/m<sup>3</sup> qui représente le maximum vaporisable, une inhalation de 4 heures n'a pas provoqué de mortalité sur les 10 animaux

mié en oeuvre mais la récupération a été très lente par la suite.

En conclusion, avec l'aniline, en toxicité aigue sur 4 heures d'inhalation on n'a pu évaluer une dose létale 50 p 100.

#### 12/ FLUORO-4-ANILINE

-----

- L'inhalation par des rats pendant 4 heures d'une atmosphère contenant 0,4 ml (soit environ 500 mg) de Fluoroaniline par m<sup>3</sup> d'air n'a provoqué aucun phénomène toxicologique.
  - Un essai pratiqué avec une concentration de 1,3 ml/m<sup>3</sup> a provoqué en cours d'inhalation un extrême abattement chez les animaux avec hyperréflexivité au bruit. 24 heures après l'inhalation les animaux ont quelques tremblements qui s'estompent les jours suivants avec retour à un comportement normal.
  - Un essai comparable réalisé avec une concentration de 2,4 ml (= 3,1 g) par m<sup>3</sup> a amené la mort des 10 animaux (5 mâles + 5 femelles) soumis à l'inhalation, la mortalité étant nulle au cours de la séance et totale après 24 heures. Les animaux présentèrent un état comateux entrecoupé de crises convulsives.
  - Deux autres essais ont été pratiqués en relevant la concentration de 2 ml/m<sup>3</sup>. A cette concentration, on nota une inertie profonde des animaux avec une récupération réalisée en 24 heures chez environ la moitié des animaux et 48 heures chez les autres.
- Aucune mortalité n'a été relevée.

Dans les conditions expérimentales retenues, on peut donc estimer que la CL 50 - 4 heures chez le rat est située entre 2 et 3  $\mu$ /m<sup>3</sup>.

#### 13/ FLUORO 4-NITROBENZENE

-----

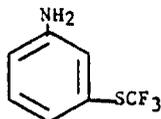
- Un premier essai réalisé en enceinte de 500 litres avec une concentration de 0,4 ml (soit environ 520 mg) par m<sup>3</sup> n'a provoqué que quelques perturbations du comportement (animaux nerveux) avec récupération totale après 24 heures.

- Avec une concentration équivalent à  $1,3 \text{ ml/m}^3$  ( $1,7 \text{ g/m}^3$ ) on a noté dès le début de l'inhalation une apathie chez les animaux avec dyspnée. Cet état dura pendant quelques heures après la séance, les animaux ayant repris un état normal après 24 heures.

- Deux essais pratiqués sur des lots de 5 mâles et 5 femelles respectivement avec les concentrations de 2 et  $2,4 \text{ ml par m}^3$  (soit  $2,6$  et  $3,1 \text{ g/m}^3$ ) provoquèrent des crises épileptiformes chez la plupart des animaux avec hyperreflexivité au bruit. Les femelles étaient dans les 2 cas beaucoup plus atteintes que les mâles et dans les 2 cas on obtint 2 morts sur 5 chez les mâles et 5 morts sur 5 chez les femelles (soit 70 % de mortalité en moyenne).

La CL 50 chez le rat pour une inhalation de 4 heures semble se situer aux environs de  $2,6 \text{ g par m}^3$ .

#### 14/ M. TRIFLUOROMETHYLTHIOANILINE



4 essais ont été réalisés avec ce produit dont les résultats ne sont pas concordants :

- une concentration de  $0,75 \text{ ml par m}^3$  (soit environ  $1 \text{ g/m}^3$ ) n'a provoqué chez les 10 animaux traités qu'un peu de dyspnée.

- lors d'un essai où la concentration était de  $1,3 \text{ ml/m}^3$  (soit  $1,75 \text{ g/m}^3$ ), on a relevé une mortalité 24 heures après la séance, ne concernant que les femelles (4 sur 5) et non les mâles (0 sur 5). La mortalité globale pour cet essai était donc de 40 %.

- deux autres essais ont été réalisés, avec chaque fois 5 mâles et 5 femelles à une concentration de  $2 \text{ ml par m}^3$  (=  $2,70 \text{ g/m}^3$ ). Dans les 2 cas, les femelles étaient nettement plus atteintes que les mâles (animaux prostrés avec dyspnée cyanose et hypothermie). Malgré un état cachectique qui dura 2 jours la plupart des animaux survécurent et dans un essai, on obtint finalement une mortalité nulle et dans l'autre une mortalité de 20 % (2 femelles sur 5 et 0 sur 5 mâles).

2/ DIVERS ESSAIS PRELIMINAIRES RÉALISÉS

Avant de réaliser l'essai définitif relaté plus loin, un certain nombre d'essais limités ont été réalisés. Nous relatons ci-après chronologiquement le déroulement de ces essais en résumant rapidement les protocoles et les résultats.

21/ ANILINE  
-----

a) Parallèlement aux premiers essais aigus avec l'aniline, nous avons soumis 2 lots de 6 animaux à 8 inhalations consécutives de 4 heures avec de l'aniline aux concentrations de 50 et 200 mg/m<sup>3</sup>. Après la dernière séance, des numérations érythrocytaires et dosage de méthémoglobine furent réalisés sur 3 animaux de chaque lot ainsi que sur 3 témoins. Les animaux soumis à la concentration de 200 mg/m<sup>3</sup> montrèrent une érythropénie et une méthémoglobinémie importante.

b) Un second essai plus complet a été réalisé selon le protocole suivant :  
- 3 lots de rats comprenant 8 mâles et 8 femelles répartis en 1 lot témoin (T) et 2 lots traités à l'aniline (lots A et B). Le lot A fut soumis à une atmosphère contenant 0,075 ml par m<sup>3</sup> et le lot B à une atmosphère de 0,300 ml par m<sup>3</sup>.

Chaque séance dura 4 heures et fut renouvelée 6 fois par semaine pendant 4 semaines.

L'évolution pondérale des animaux fut suivie chaque semaine ainsi que la consommation de nourriture. Après 4 semaines, on sacrifia 5 mâles et 5 femelles par lot, les autres animaux étant gardés en réversibilité.

Les examens réalisés furent :

• après 2 semaines de traitement, sur 3 mâles et 3 femelles par lot :

<u>Hématologie</u>	Hématocrite, hémoglobine
	Numérations globulaires (érythrocytes et leucocytes)
	Dosage de la méthémoglobine

# BEST COPY AVAILABLE

J.F.R.E.B. - R  
760303

C10

. après 4 semaines de traitement, sur 5 mâles et 5 femelles/lot

Hématologie mêmes examens que ceux cités page précédente

Biochimie Na, K, urée, bilirubine,  
protéines, phosphatases alcalines, GPT

Histologie poumons, foie, rate, reins

. après 2 semaines de repos (soit au temps 6 semaines)

Les examens hématologiques et histologiques ont été répétés comme au temps 4 semaines et cela sur les 3 mâles et 3 femelles de chaque lot gardés en réversibilité.

## Résultats obtenus

### 1° Hématologie au temps 2 semaines

On note par rapport au lot T une érythropénie légère mais significative dès le lot A et forte dans le lot B (- 30 %) avec baisse comparable de l'hématocrite et de l'hémoglobine. La méthémoglobine est dans les limites normales pour le lot A (3,9 %) mais significativement élevée dans le lot B (7,2 %).

### 2° Examens pratiqués au temps 4 semaines

. Hématologie : Les résultats sont comparables à ceux du temps 2 semaines, le lot A ne montrant que de légères variations non significatives par rapport au lot T.

. Biochimie : Aucune anomalie notée dans les 2 lots traités. On a relevé toutefois une augmentation de la bilirubine chez les mâles et les femelles du lot B.

. Anatomopathologie : La seule anomalie rencontrée concerne la splénomégalie importante notée dans le lot B. Le poids moyen (mâles et femelles cumulés) des rates du lot T étant de 583 mg et de 634 mg dans le lot A, ce poids passe à 1200 mg dans le lot B.

Au niveau du foie, des poumons, des reins, du coeur et des gonades, aucune autre altération n'a été rencontrée.

M.F.R.E.B. - R  
760303

C 11

. Histologie : Aucune anomalie significative au niveau du foie, des reins et du poumon.

Au niveau de la rate, on a noté une sévère congestion des sinus veineux de la pulpe. Ces altérations existent dans le lot A mais sont nettement plus sévères dans le lot B.

### 3° Examens pratiqués après réversibilité

Après 2 semaines de repos et compte tenu en partie du faible nombre d'animaux (3 + 3 par lot), on n'a pu mettre en évidence aucune différence significative entre témoins et traités pour ce qui concerne les paramètres perturbés au temps 4 semaines (érythrocytes - méthémoglobine - poids des rates).

Même au niveau histologique, la rétention hémossidérinique ne se rencontre que légèrement et dans le lot B.

### Conclusion

Cet essai préliminaire a permis de définir approximativement le niveau de dose ayant un effet chez le rat dans les conditions retenues.

Pour l'essai définitif réalisé avec le fluoronitrobenzène et m. trifluorométhylthioaniline, nous avons mis en oeuvre comme lots témoins de références 3 lots soumis à l'aniline aux concentrations de 10 - 30 et 100 mg/m<sup>3</sup>.

## 22/ FLUOROANILINE et FLUORONITROBENZENE

Dans le protocole initial concernant l'étude de diverses amines aromatiques halogénées, il avait été décidé que parmi toutes celles évoquées, deux seulement feraient l'objet d'une étude toxicologique par inhalation. Les 2 retenues avaient été alors la parafluoroaniline (FA) et le parafluoronitrobenzène (FNB). Un essai préliminaire fut alors lancé, objet du présent résumé. Mais un essai parallèle auparavant mené par voie orale avec toutes les amines halogénées ayant montré une plus forte toxicité du m. trifluorométhylthioaniline, ce dernier produit remplaça la fluoroaniline lors de l'essai final.

L'essai préliminaire mené avec le FA et le FNB répondit au protocole suivant :

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

012

5 lots de rats de 8 mâles et 8 femelles furent mis en oeuvre répartis en 1 lot témoin et 2 lots traités pour chacun des 2 produits. Les doses retenues pour chaque produit furent 40 mg/m<sup>3</sup> et 200 mg/m<sup>3</sup>.

Les inhalations furent pratiquées dans des enceintes de 100 litres parcourues par un débit d'air surchargé de 500 litres par heure.

Les séances d'inhalation durèrent 4 heures à raison de 6 séances par semaine pendant 3 semaines.

Après 3 semaines de traitement, on sacrifia 5 mâles et 5 femelles par lot pour des examens hématologiques, biochimiques et nécropsiques. Le traitement étant arrêté pendant 1 semaine, les 3 mâles et 3 femelles par lot restant furent eux aussi sacrifiés avec examens hématologiques.

Les examens hématologiques ont consisté en la détermination de l'hémoglobine, de l'hématocrite et la numération des érythrocytes et leucocytes. Les examens biochimiques furent limités à l'urée et à la bilirubine totale.

Les résultats obtenus après 3 semaines de traitement montrèrent pour les 2 produits l'absence d'anomalie à la faible dose (40 mg/m<sup>3</sup>) mais une diminution nette des érythrocytes à la forte posologie (200 mg/m<sup>3</sup>).

### Résultats - Mâles et femelles cumulés -

		Hb	H	Numérations		Urée	Bilirubine
		g/100 ml	%	Erythro. : E+03/mm <sup>3</sup>	Leucoc. : /mm <sup>3</sup>	g/l	mg/l
n=10 3 semaines	T	15,0	42,7	7 486	17 160	0,52	1,2
	FNB 40	14,8	44,0	7 714	14 370	0,33	0,3
	FNB 200	13,8	42,8	6 468	16 370	0,43	1,5
	FA 40	14,6	43,5	7 470	12 460	0,44	1,0
	FA 400	13,9	41,7	6 376	15 190	0,45	1,4
n=6 3 sem. + 1 de réversi- bilité	T	15,7	46,8	7 590	14 700	/	/
	FNB 40	14,7	45,0	7 290	13 200	/	/
	FNB 200	14,4	44,8	6 640	12 550	/	/
	FA 40	14,0	43,5	7 220	11 430	/	/
	FA 400	14,2	45,3	6 690	11 370	/	/

I.F.R.E.B. - R  
760303

013

Ces résultats montrent qu'après 1 semaine de repos, il n'y a pas encore de restauration du taux d'érythrocytes.

Enfin, à l'autopsie, comme dans le cas de l'aniline, on n'a relevé aucune anomalie si ce n'est une légère augmentation du poids de la rate en rapport avec l'anémie relevée.

Le poids de la rate ramenée au poids de l'animal (exprimé en mg pour 100 g de poids corporel) était le suivant :

	Lot I	FNB 40	FNB 200	FA 40	FA 200
♂ (n = 5)	241	237	353	237	343
♀ (n = 5)	264	282	350	280	349

En conclusion, cet essai préliminaire a permis de situer dans les conditions expérimentales retenues (inhalation de 4 h par jour - 6 jours par semaine pendant 3 semaines) de situer la concentration maximale tolérée entre 50 et 100 mg/m<sup>3</sup>.

### 23/ METATRIFLUOROMETHYLTHIOANILINE

Un essai préliminaire a été mené avec le m. TFMTA pour les raisons évoquées plus haut. D'autre part, les autres essais préliminaires ayant montré que l'essai définitif serait réalisé avec des concentrations comprises entre 10 et 100 mg/m<sup>3</sup> et compte tenu des difficultés rencontrées sur le plan technologique à débiter avec précision de si faibles quantités de produits, nous avons décidé de procéder dorénavant non pas avec les produits purs mais avec une solution de ceux-ci dans l'éthanol. Il importait donc de vérifier l'absence d'activité des vapeurs d'éthanol au niveau des paramètres mesurés (hématologie et anatomopathologie). C'est pourquoi lors de ce dernier essai préliminaire, nous avons mis en oeuvre 4 lots d'animaux dont un lot témoin, un lot dit "témoin éthanol" et 2 lots soumis au TFMTA aux doses de 25 et 100 mg/m<sup>3</sup>.

Les 2 lots traités au TFMTA "requerent" 0,4 ml/m<sup>3</sup> d'une dilution au

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

014

1/16 (V/V) du produit pour la faible dose et au 1/4 pour la forte dose, soit l'équivalent de 0,025 et 0,100 ml/m<sup>3</sup> de TFMTA. A la faible dose, les animaux recevaient donc des vapeurs d'éthanol équivalent à 0,375 ml/m<sup>3</sup>. Le lot témoin éthanol fut donc soumis à une concentration nettement plus élevée (2 ml/m<sup>3</sup>) offrant ainsi une bonne marge de sécurité.

Les séances furent réalisées dans des enceintes de 100 litres avec un débit d'atmosphère surchargé en vapeurs de 500 litres par heure. Les séances durèrent 4 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 2 semaines.

Pour les 2 lots témoins, on mit en oeuvre 5 mâles et 5 femelles dont 3 + 3 furent sacrifiés à 2 semaines et 2 + 2 à 4 semaines (après un repos de 2 semaines).

Les deux lots traités étaient composés comme pour les essais précédents de 8 mâles et 8 femelles dont 5 + 5 furent sacrifiés à 2 semaines en fin de traitement et 3 + 3 après les 2 semaines de repos.

L'essai se déroula du 21/10/75 au 18/11/75.

Examens pratiqués (sur tous les animaux mis en oeuvre et au moment du sacrifice)

. Examens sanguins Numérations globulaires  
Hémoglobine et hématocrite  
Méthémoglobine  
Urée

. Histologie du coeur - poumon - foie - rate - reins - surrénales, chez les animaux sacrifiés à 2 semaines et poumon - foie - rate - reins chez les animaux sacrifiés après le repos de 2 semaines.

Résultats obtenus

Au temps 2 semaines, au niveau sanguin, on a noté aucune différence entre les 2 lots témoins mais par contre le TFMTA s'est avéré anémiant et méthémoglobinisant dès la faible dose. Les 2 semaines de repos ont pratiquement permis une récupération totale comme le montre le tableau suivant :

I.F.R.E.G. - R  
760303

015

Moyennes Q <sub>1</sub> + Q <sub>3</sub> cumulés	lb g/100 ml	H %	Numérations globul.		Méthémo- %	Urée g/l	
			Erythrocyt. E+03/mm <sup>3</sup>	Leucocytes /mm <sup>3</sup>			
Temps 2 sem.	T	16,1	47,3	8 430	16 600	1,41	0,50
	Ethanol	16,6	47,8	8 620	16 730	1,42	0,54
	TFMTA 25	13,8	41,5	7 260	16 850	4,16	0,53
	TFMTA 100	13,8	41,1	6 450	14 630	8,04	0,53
Temps 2 sem. + 2 s. réversib.	T	16,1	47,3	8 460	14 900	1,62	/
	Ethanol	15,4	45,7	8 120	12 770	1,7	/
	TFMTA 25	15,5	47,0	8 020	13 500	2,40	/
	TFMTA 100	16,3	48,0	7 970	13 580	3,18	/

A l'autopsie, comme dans le cas des autres amines halogénées, on a noté une augmentation du poids de la rate. Cette splénomégalie est visible dès la faible dose et a disparu après les 2 semaines de repos.

#### Histologie

Aucune lésion significative n'a été relevée chez les animaux excepté les altérations spléniques. La rate présentait chez tous les animaux traités au TFMTA une sévère congestion des sinus veineux et une augmentation de la rétention d'hémosidérine dans les macrophages avec nombreux foyers d'hématopoïèse extramédullaire. Après les 2 semaines de repos, on a noté une régression importante du phénomène.

#### CONCLUSION DES ESSAIS PRELIMINAIRES

Les essais préliminaires ont permis d'établir pour l'aniline, le fluoronitrobenzène et la fluoroaniline un début de toxicité aux environs de 100 mg/m<sup>3</sup>, ce seuil étant nettement plus bas pour la trifluorométhylthioaniline (inférieur à 25 mg/m<sup>3</sup>).

3/

ESSAI DÉFINITIF  
=====

TOXICITÉ SUBAIGUE COMPARÉE DE  
L'ANILINE, DU FLUORONITROBENZÈNE ET  
M. TRIFLUOROMETHYLTHIOANILINE  
=====

# BEST COPY AVAILABLE

017

## 31/ PROTOCOLE EXPERIMENTAL

- Espèce animale : RAT de souche OFA (origine Sprague Dawley)
- Nombre de lots : 11
- Nombre d'animaux par lot : 8 mâles et 8 femelles
- Nombre d'animaux au total : 176 (88 mâles et 88 femelles)
- Produits étudiés :
  - . Alcool éthylique
  - . Aniline
  - . Parafluoronitrobenzène
  - . Métatrifluoromethylthioaniline
- Durée du traitement : 4 semaines + 4 réversibilité
- Durée de chaque séance quotidienne : 4 heures (6 jours/semaine)
- Constitution des lots et doses administrées (concentrations en mg/m<sup>3</sup>)

<u>LOT</u>	:	<u>PRODUIT</u>	:	<u>DOSE</u>
T	:	Animaux sans traitement	:	
TA	:	Ethanol	:	2 ml/m <sup>3</sup>
A	:	Aniline	:	A3 = 100 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	A2 = 30 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	A1 = 10 mg/m <sup>3</sup>
FNB	:	Fluoronitrobenzène	:	FNB3 = 130 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	FNB2 = 40 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	FNB1 = 13 mg/m <sup>3</sup>
TMT	:	Trifluoromethyl- thioaniline	:	TMT3 = 130 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	TMT2 = 40 mg/m <sup>3</sup>
	:		:	TMT1 = 13 mg/m <sup>3</sup>

Un lot témoin Ethanol a été mis en oeuvre car pour des questions de précision les 3 produits étudiés ont été dilués dans de l'alcool éthylique.

On a retenu 3 posologies identiques pour chacun des 3 produits à savoir 0,10 - 0,03 et 0,01 ml de produit liquide par heure, ce qui, compte tenu des densités aboutit aux teneurs pondérales exprimées plus haut.

DETAILS TECHNIQUES D'INHALATION

- Encintes de 100 litres
- Débit d'air : 500 litres par heure
- Débits des produits dans les colonnes (exprimé en ml de produit pur):
  - . Lots 3 (A - FNB - TMT) : 0,050 ml/heure
  - . Lots 2 (A - FNB - TMT) : 0,015 ml/heure
  - . Lots 1 (A - FNB - TMT) : 0,005 ml/heure
- Utilisation du perfusor Braun IV avec seringues en verre-métal de 10 ml et la position 1 (position 1 = 0,19 ml/heure)
- Tous les jours, pour chaque produit, préparer les dilutions dans l'alcool suivantes :
  - \* LOTS 3 (0,050 ml/heure)  
Produit 4 ml + alcool 11,2 ml
  - \* LOTS 2 (0,015 ml/heure)  
Produit 1,5 ml + alcool 17,5 ml
  - \* LOTS 1 (0,005 ml/heure)  
Dilution au 1/10 des solutions ③  
Solution ③ 1 ml + alcool 9 ml

Les inhalations ont été réalisées chaque jour soit de 8 h 30 à 12 h 30, soit de 13 h à 17 h.

Entre chaque séance, l'intérieur des encintes en verre était nettoyé avec de l'éthanol avec ventilation forcée pour chasser les vapeurs.

Comme pour les essais préliminaires, 5 mâles et 5 femelles ont été sacrifiés après 4 semaines de traitement le lendemain de la dernière inhalation, les autres animaux étant gardés en réversibilité pendant 4 autres semaines. Des examens hématologiques ont été réalisés au temps 2 semaines et au temps 4 semaines et pour les animaux conservés en réversibilité aux temps 6 et 8 semaines (c.a.d. après 2 et 4 semaines d'arrêt de traitement).

L'essai a débuté le 6/11/75, le traitement étant arrêté le 4/12/75.

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

019

La nomenclature des animaux a été la suivante :

Lots et posologie			Hemato	Hemato Bioch. Histo	Hemato	Hemato Histo
			T 2 sem.	T 4 sem.	T 6 sem.	T 8 sem.
N° lot	Dose mg/m <sup>3</sup>	N° animaux et sexe				
Témoin absolu	/	♂ 101 à 108 ♀ 109 à 116	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
Témoin Ethanol	2 ml/m <sup>3</sup>	♂ 121 à 128 ♀ 129 à 136	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
ANILINE	A 1 10 mg/m <sup>3</sup>	♂ 141 à 148 ♀ 149 à 156	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	A 2 30 mg/m <sup>3</sup>	♂ 161 à 168 ♀ 169 à 176	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	A 3 100 mg/m <sup>3</sup>	♂ 181 à 188 ♀ 189 à 196	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
FNB	FNB 1 13 mg/m <sup>3</sup>	♂ 201 à 208 ♀ 209 à 216	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	FNB 2 40 mg/m <sup>3</sup>	♂ 221 à 228 ♀ 229 à 236	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	FNB 3 130 mg/m <sup>3</sup>	♂ 241 à 248 ♀ 249 à 256	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
m. TFMTA	m. TFMTA1 13 mg/m <sup>3</sup>	♂ 261 à 268 ♀ 269 à 276	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	m. TFMTA2 40 mg/m <sup>3</sup>	♂ 281 à 288 ♀ 289 à 296	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3
	m. TFMTA3 130 mg/m <sup>3</sup>	♂ 301 à 308 ♀ 309 à 316	3 + 3	5 + 5	3 + 3	3 + 3

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

C20

Les examens sanguins pratiqués ont été les suivants :

Temps 2 semaines, sur 3 mâles + 3 femelles de chaque lot :

- Hématocrite
- Hémoglobine
- Numération des érythrocytes et leucocytes

Temps 4 semaines, sur 5 mâles + 5 femelles de chaque lot :

- Hématologie : mêmes examens que précédemment avec la méthémoglobine en plus
- Biochimie Na - K - urée - bilirubine - protéines - phosphatases alcalines et SGPT

Temps 6 semaines, après 2 semaines de repos :

Sur 3 mâles et 3 femelles par lot, les mêmes examens qu'au temps 2 semaines.

Temps 8 semaines

- Sur 3 mâles et 3 femelles de tous les lots : numération des érythrocytes
- Sur 3 mâles et 3 femelles des lots T absolu, A<sub>3</sub>, FNB 3 et FA 3 : méthémoglobine.

## Anatomopathologie

Au prélèvement de sang du temps 2 semaines, des accidents mortels sont survenus chez certains animaux du fait de l'anesthésie. Les animaux qui ont disparu de l'essai étaient les suivants :

- Lot T absolu 3 femelles (109 - 110 - 111)
- Lot Ethanol 3 mâles (121 - 122 - 123)  
3 femelles (129 - 130 - 131)
- Lot A 1 1 mâle (141)  
3 femelles (149 - 150 - 151)
- Lot A 2 2 mâles (162 - 163)  
1 femelle (176)

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

021

- Lot A 3            2 mâles        (181 - 183)  
                         3 femelles    (189 - 190 - 191)
- Lot FNB 1        1 femelle      (210)

Cet incident n'a pas eu de conséquence sur le nombre d'animaux ayant subi des examens sanguins prévus à 2 - 4 - 6 et 8 semaines.

Le nombre d'animaux sacrifiés en fin de traitement pour histologie a été le suivant :

- Lot T absolu        5 mâles + 2 femelles
  - Lot T éthanol      2 mâles + 2 femelles
  - Lot A 1                4 mâles + 2 femelles
  - Lot A 2                3 mâles + 4 femelles
  - Lot A 3                3 mâles + 2 femelles
  - Lot FNF 1            5 mâles + 4 femelles
  - Lots FNB2 - FNB3 - TFMTA1 - 2 et 3 : 5 mâles + 5 femelles par lot
- } soit 7 ♂ + 4 ♀ pour les témoins

Chez les animaux sacrifiés (à 4 ou 8 semaines), on a pratiqué une autopsie avec prélèvement et pesée des organes suivants :  
poumons - coeur - foie - rate - reins - glandes surrénales.

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.L.B. - R  
760303

022

## 32/ RESULTATS

Excepté les animaux morts accidentellement au prélèvement sanguin du temps 2 semaines, aucun animal n'est mort du traitement ou n'a présenté de symptôme d'ordre toxicologique.

Dans l'ensemble, les données hématologiques et histologiques obtenues en cours ou en fin de traitement, puis après repos confirment les résultats limités obtenus lors des essais préliminaires.

## 32/1 DONNEES HEMATOLOGIQUES

Après 2 semaines de traitement, on ne note pas de grandes perturbations pour les animaux traités avec l'aniline à 10 et 30 mg/m<sup>3</sup> et le FNB aux 3 doses ; par contre, on relève une perte érythrocytaire légère chez les animaux soumis à la forte concentration d'aniline et la dose moyenne de TFMTA (40 mg/m<sup>3</sup>), cette anémie étant très nette à la forte dose de TFMTA.

En fin de traitement (4 semaines) on note, par rapport au lot Témoin ou éthanol une atteinte des valeurs érythrocytaires légère pour les lots A3, FNB 2 et FNB 3, nette pour les lots TFMTA 1 et 2 et très forte pour le lot TFMTA 3.

De même, la méthémoglobïnémie qui reste inférieure à 3 % pour les lots témoin, A1, A2 et FNB 1, décolle pour les lots A 3 et FNB 2 (3,7 et 3,3 %), devient anormale pour les lots FNB 3 et TFMTA 1 (4,5 et 4,8 %) pour atteindre des valeurs franchement pathologiques à savoir 6,6 % et 9,8 % pour les lots TFMTA 2 et 3.

Après 2 semaines de repos, les examens concernant en particulier l'hématocrite, l'hémoglobine et les érythrocytes montrent une récupération totale à tous les niveaux. Les numérations érythrocytaires répétées au temps 8 semaines (après 4 semaines de repos) confirment cette récupération ainsi que le retour à la normale des méthémoglobïnémies des lots A 3 - FNB 3 et TFMTA 3.

# BEST COPY AVAILABLE

1.F.R. 2.0. 760303

G 23

HEMATOLOGIE : TEMPS 2 SEMAINES Résultats mâles et femelles cumulés (moyennes et écarts-type)

		H	Hb	NUMERATIONS GLOBULAIRES	
		Z	g/100 ml	Erythrocyt. /mm <sup>3</sup> E+03	Leucoc.
Témoïn absolu	m	45,2	15,0	7 788	11 880
	s	2,17	0,23	584,6	3565,4
Témoïn alcool (2 ml/m <sup>3</sup> )	m	44,3	15,0	7 750	9 466
	s	2,34	0,55	245,2	2498,5
	t	- 0,63	0,08	- 0,15	- 1,32
A 1 10 mg/m <sup>3</sup>	m	42,8	14,8	7 410	8 400
	s	2,86	0,73	689,9	1821,0
	t	- 1,5	- 0,42	- 0,97	- 2,10
A 2 30 mg/m <sup>3</sup>	m	41,8	14,8	7 552	7 640
	s	3,63	0,69	742,0	2318,0
	t	- 1,80	- 1,22	- 0,56	- 2,2
A 3 100 mg/m <sup>3</sup>	m	40,5	13,7	6 840	6 825
	s	3,5	0,76	772,3	2462,0
	t	- 2,48	- 3,48	- 2,10	- 2,40
FNB 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m	42,7	14,7	7 113	10 933
	s	1,97	0,76	491,5	4233,0
	t	- 2,03	- 0,73	- 2,1	- 0,39
FNB 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m	46,0	15,5	7 503	12 767
	s	1,54	0,52	404,7	2834,0
	t	0,71	2,1	- 0,95	0,46
FNB 3 130 mg/m <sup>3</sup>	m	44,1	14,7	7 450	12 817
	s	2,40	0,86	395,7	2324,0
	t	- 0,74	- 0,65	- 1,1	0,53
TFMTA 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m	43,3	14,4	7 453	12 917
	s	3,5	1,27	724,1	2150,0
	t	- 1,0	- 0,96	- 0,83	0,60
TFMTA 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m	41,3	13,6	6 746	14 767
	s	2,85	0,93	497,8	2175,0
	t	- 2,60	- 3,43	- 3,20	1,66
TFMTA 130 mg/m <sup>3</sup>	m	41,3	13,7	6 010	11 917
	s	1,97	0,67	368,4	2287,0
	t	- 3,10	- 4,1	- 6,50	- 0,04

Significativement différent du lot témoin à 95 % (+), 99 % (++) ou 99,9 % (+++) ou ---)

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

024

## HEMATOLOGIE : TEMPS 4 SEMAINES    Résultats mâles et femelles ----- cumulés (moyennes et écarts-type)

		H	Hb	NUMERATIONS GLOBULAIRES		Methém.
		%	g/100 ml	/mm <sup>3</sup>		
				Erythrocyt.	Leucoc.	
Témoin	m	49,3	15,8	8 777	19 289	2,36
absolu	s	2,9	1,0	886	3 325	0,45
Témoin	m	48,3	15,3	8 494	15 070 --	2,57
Ethanol	s	1,88	0,87	552	2 865	0,44
	t	- 0,93	- 1,13	- 0,85	- 2,97	1,09
A 1	m	47,6	14,7 -	8 202	15 170 -	2,71
	s	2,80	0,79	658	3 009	0,35
10	t	- 1,32	- 2,53	- 1,62	- 2,83	1,98
mg/m <sup>3</sup>						
A 2	m	46,6	15,0	8 242	12 710 ---	2,7
	s	2,80	0,94	880	2 922	0,37
	t	- 2,1	- 1,7	- 1,32	- 4,59	1,81
30						
mg/m <sup>3</sup>						
A 3	m	47,0	14,7 -	7 994 -	13 680 ---	3,66
	s	2,73	0,81	383	2 654	0,51
	t	- 1,75	- 2,64	- 2,55	- 4,08	6,07 +++
100						
mg/m <sup>3</sup>						
FND 1	m	46,6 -	15,0	7 940 -	13 930 ---	2,87 +
	s	1,90	0,76	642	2 735	0,53
	t	- 2,44	- 1,96	- 2,38	- 3,85	2,35
13						
mg/m <sup>3</sup>						
FNB 2	m	46,9	14,8 -	8 004 -	12 570 ---	3,25
	s	2,38	0,69	436	1 865	0,41
	t	- 2,0	- 2,4	- 2,46	- 5,50	4,65 +++
40						
mg/m <sup>3</sup>						
FNB 3	m	45,2 --	14,4 -	7 724 -	11 510 ---	4,54
	s	2,1	0,99	676	1 995	0,91
	t	- 3,57	- 2,97	- 2,93	- 6,26	6,76 +++
130						
mg/m <sup>3</sup>						
TFMTA 1	m	42,9 ---	13,8 ---	7 392 --	14 070 --	4,73
	s	2,0	1,0	827	2 644	0,70
	t	- 5,6	- 4,27	- 3,52	- 3,80	9,26 +++
13						
mg/m <sup>3</sup>						
TFMTA 2	m	45,7 --	14,5 --	7 386 ---	12 970 ---	6,61
	s	2,06	1,1	580	2 159	2,56
	t	- 3,16	- 2,7	- 4,1	- 4,98	5,19 +++
40						
mg/m <sup>3</sup>						
TFMTA 3	m	40,2 ---	12,7 ---	6 332 ---	14 070 -	9,83
	s	1,2	1,1	526	4 976	2,29
	t	- 5,5	- 6,25	- 7,4	- 2,65	10,12 +++
130						
mg/m <sup>3</sup>						

significativement différent du lot témoin à 95 % (+), 99 % (++ ou --),  
99,9 % (+++ ou ---)

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

( 25

HEMATOLOGIE : TEMPS 6 SEMAINES

Résultats mâles et femelles cumulés  
(moyennes et écarts-type)

		H. %	Hb g/100 ml	NUMERATIONS GLOBULAIRES /mm <sup>3</sup>	
				Erythrocyt. E+03	Leucoc.
Témoin absolu	m s	45,3 4,3	15,6 0,23	8 183 368	9 983 1 762
Témoin Alcool (2 ml/m <sup>3</sup> )	m s t	50,0 1,8 2,47	16,0 0,34 2,08	7 866 457 - 1,32	10 516 2 125 0,47
A 1 10 mg/m <sup>3</sup>	m s t	48,7 1,8 1,77	15,8 0,64 0,59	7 883 426 - 1,30	10 383 1 879 0,38
A 2 30 mg/m <sup>3</sup>	m s t	49,0 2,6 1,77	15,5 0,29 - 0,66	7 673 307 - 2,60	10 266 2 443 0,23
A 3 100 mg/m <sup>3</sup>	m s t	49,8 1,9 2,35	16,1 0,55 1,85	7 860 286 - 1,70	12 033 3 721 1,22
FNB 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m s t	49,0 1,8 1,94	15,9 0,64 0,83	7 953 573 - 0,83	11 867 4 694 0,92
FNB 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m s t	49,8 2,9 2,14	15,3 0,56 - 1,21	2 270 423 0,38	10 767 1 261 0,89
FNB 3 130 mg/m <sup>3</sup>	m s t	49,3 2,7 1,93	15,5 0,27 - 0,68	8 133 242 - 0,28	9 500 1 445 0,52
TFMTA 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m s t	48,5 0,8 1,78	16,0 0,35 2,24	8 193 418 0,04	12 817 2 715 2,14
TFMTA 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m s t	48,3 1,6 1,60	16,2 0,37 2,88	7 963 189 - 1,30	12 183 2 159 1,93
TFMTA 3 130 mg/m <sup>3</sup>	m s t	47,7 1,0 1,30	15,5 0,87 - 0,27	7 797 362 - 1,83	12 017 2 959 1,45

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

026

HEMATOLOGIE : TEMPS 8 SEMAINES

Résultats mâles et femelles cumulés  
(moyennes et écarts-type)

		NUMERATIONS GLOBULAIRES /mm <sup>3</sup>		Mécb. %
		Erythr. E+03	Leucoc.	
Témoin	m	7 753	/	2,58
absolu	s	380		0,62
Témoin	m	7 460	/	/
alcool	s	535		
(2 ml/m <sup>3</sup> )	t	- 1,06		
A 1	m	7 760	/	/
	s	439		
10 mg/m <sup>3</sup>	t	0,02		
A 2	m	7 687	/	/
	s	420		
30 mg/m <sup>3</sup>	t	- 0,29		
A 3	m	7 470	/	2,02
	s	580		0,48
100 mg/m <sup>3</sup>	t	- 1,00		- 1,77
FNB 1	m	7 810	/	/
	s	480		
13 mg/m <sup>3</sup>	t	0,23		
FNB 2	m	3 013	/	/
	s	373		
40 mg/m <sup>3</sup>	t	1,19		
FNB 3	m	7 670	/	1,97
	s	259		0,30
130 mg/m <sup>3</sup>	t	- 0,44		- 2,20
TFMTA 1	m	8 000	/	/
	s	695		
13 mg/m <sup>3</sup>	t	0,75		
TFMTA 2	m	8 050	/	/
	s	510		
40 mg/m <sup>3</sup>	t	1,14		
TFMTA 3	m	7 763	/	1,97
	s	483		0,19
130 mg/m <sup>3</sup>	t	0,04		- 2,34

# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.L.B. - R  
760303

027

## 32/2 EXAMENS BIOCHIMIQUES

Après 4 semaines de traitement, sur 5 mâles et 5 femelles par lot ont été dosés les paramètres suivants :

Na - K - urée - bilirubine - protéines totales, phosphatases alcalines et SGPT.

Les résultats obtenus ont été les suivants (valeurs mâles et femelles cumulés) :

		Na mEq/l	K mEq/l	Urée g/l	Bilirub. mg/l	Protéines g/l	Ph. alc. mU/ml	SGPT mU/ml	
Témoïn	m	147,0	6,1	0,44	0,47	61,7	331	94 *	
	s	2,2	0,8	0,10	0,28	4,0	89	62	
Ethanol	m	147,0	6,0	0,45	0,34	61,2	346	58	
	s	2,0	0,6	0,17	0,23	1,2	36	18	
Aniline	A 1 10 mg/m <sup>3</sup>	m	147,0	5,7	0,48	0,69	59,1	312	49
		s	1,5	0,8	0,13	0,27	5,2	65	6
	A 2 30 mg/m <sup>3</sup>	m	147,0	5,6	0,41	0,78	61,3	300	49
		s	1,3	0,5	0,08	0,39	3,6	33	7
	A 3 100 mg/m <sup>3</sup>	m	149,0	5,7	0,38	0,65	61,0	275	76 *
		s	2,2	0,6	0,06	0,33	5,8	44	74
FNB	FNB 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m	147,6	5,4	0,40	0,60	59,0	322	50
		s	2,2	0,3	0,12	0,30	4,3	31	7
	FNB 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m	148,5	6,2	0,42	0,81	56,0	301	104 *
		s	2,1	0,4	0,07	0,13	7,1	27	151
	FNB 3 130 mg/m <sup>3</sup>	m	149,0	5,6	0,46	0,97	56,6	296	70
		s	4,1	0,4	0,07	1,34	4,2	31	44
TFMTA	TFMTA 1 13 mg/m <sup>3</sup>	m	146,7	6,3	0,46	1,12	59,4	303	62
		s	4,0	0,6	0,04	0,41	5,2	36	11
	TFMTA 2 40 mg/m <sup>3</sup>	m	145,7	6,6	0,50	0,94	57,1	283	52
		s	5,0	0,7	0,10	0,31	4,8	44	3
	TFMTA 3 130 mg/m <sup>3</sup>	m	146,7	5,6	0,46	1,47	57,0	273	50
		s	2,4	0,5	0,05	0,50	5,3	44	5

\* Moyenne élevée par rapport à la normale à cause d'une valeur aberrante

I.F.R.L.B. - N  
760303

028

Dans l'ensemble, on ne note aucune perturbation significative des paramètres dosés. On relève seulement une augmentation de la bilirubine en particulier dans les lots FNB et TFMTA ; les valeurs trouvées ne sont pas très pathologiques et ne reflètent que le catabolisme de l'hémoglobine, conséquence de l'atteinte érythrocytaire.

### 32/3 ANATOMOPATHOLOGIE

L'autopsie des animaux après 4 semaines de traitement n'a pas mis en évidence d'altération majeure. Tout au plus, nous avons noté, et en particulier dans les lots traités au trifluorométhylthioaniline, une augmentation du volume de la rate.

L'histologie a été pratiquée au temps 4 semaines sur le cœur, le poumon, le foie, la rate, les reins et les surrénales pour les animaux témoins et traités à forte dose et sur la rate pour les animaux traités à la faible et moyenne posologie ; la rate a été d'autre part examinée chez les animaux en réversibilité.

Ces examens ont mis en évidence des atteintes uniquement au niveau de la rate : rétention hémossidérinique avec congestion et avec souvent hématoïèse.

Ces altérations sont pratiquement inexistantes chez les animaux traités avec l'aniline mais se retrouvent chez la moitié des animaux soumis au FNB et à un niveau beaucoup plus sévère chez presque la totalité des animaux soumis au TFMTA.

Après 4 semaines de repos, on ne note un reste d'hémossidérose que chez les animaux soumis au TFMTA à 40 et 130 mg/m<sup>3</sup>.

I.F.R.L.B. - R  
760303

0.29

33/ CONCLUSION

Il ressort de cet essai mené conjointement avec l'aniline, le fluoronitrobenzène et la trifluorométhylthioaniline :

- que l'aniline est anémiant et méthémoglobinisant à partir de 100 mg/m<sup>3</sup>
- que les deux autres produits sont plus toxiques que l'aniline. Le fluoronitrobenzène d'après les examens sanguins et l'histologie de la rate semble au maximum 2 fois plus toxique que l'aniline. Par contre, le m. trifluorométhylthioaniline provoque à une concentration de 13 mg/m<sup>3</sup> des altérations hématologiques et spléniques bien supérieures à celles obtenues avec l'aniline à 100 mg/m<sup>3</sup>. Avec les 2 produits, la restauration commence dès l'arrêt du traitement avec une récupération rapide au niveau hématologique (2 semaines).

Fait à SAINT-GERMAIN/L'Arbresle,  
Le 8 mars 1976



**B. COQUET**

Docteur en Pharmacie  
Licencié es Sciences  
Expert Toxicologue-Pharmacologue  
N. O. du 26 décembre 1975

BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

630

4/

ETUDE HISTOLOGIQUE

ETUDE HISTOLOGIQUE

---

I/ MATERIEL ET TECHNIQUE

---

A/ TRAITEMENT

Les rats de la souche OFA (origine SPRAGUE-DAWLEY) ont été traités par inhalation, avec les produits suivants :

- 1° Air : lot témoin absolu
- 2° Ethanol (2000 mg/m<sup>3</sup>) : lot témoin éthanol
- 3° Aniline :
  - 10 mg/m<sup>3</sup> : lot A 1
  - 30 mg/m<sup>3</sup> : lot A 2
  - 100 mg/m<sup>3</sup> : lot A 3
- 4° Fluoronitrobenzène (FNB)
  - 13 mg/m<sup>3</sup> : lot FNB 1
  - 40 mg/m<sup>3</sup> : lot FNB 2
  - 130 mg/m<sup>3</sup> : lot FNB 3
- 5° Méta Trifluorométhylthioaniline (mTFMTA)
  - 13 mg/m<sup>3</sup> : lot mTFMTA 1
  - 40 mg/m<sup>3</sup> : lot mTFMTA 2
  - 130 mg/m<sup>3</sup> : lot mTFMTA 3

En ce qui concerne la technique et la durée des inhalations, se reporter au protocole expérimental.

B/ ORGANES EXAMINES

Les examens histologiques ont concerné les organes suivants : cœur, poumon, foie, rate, reins, glandes surrénales ; ils ont été pratiqués :  
a) au temps 2 semaines sur les animaux morts accidentellement au prélèvement.  
Il s'agit d'animaux des lots témoin (3 femelles), Ethanol (3 mâles + 3 femelle)

I.F.R.E.B. - R  
760303

32

A 1 (1 mâle + 3 femelles), A 2 (2 mâles + 1 femelle), A 3 (2 mâles + 3 femelles) et FNB 1 (1 femelle).

b) au temps 4 semaines (fin de traitement) sur des animaux témoins ou traités aux fortes posologies des 3 produits. Ces examens n'ayant montré des altérations qu'au niveau de la rate, cet organe a été examiné sur les animaux des lots intermédiaires des 3 produits.

c) au temps 8 semaines (après 4 semaines de repos) sur tous les animaux conservés et concernant la rate seulement.

#### C/ TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

Les rats sont saignés après anesthésie et les organes prélevés. Ces organes sont fixés par le liquide de BOUIN et des fragments sont inclus dans la paraffine.

Les sections, réalisées à 7 microns sont colorées par le trichrome hémalun-phloxine-safran (H.P.S.) avant d'être montées sous lamelle dans un milieu synthétique.

## II/ RESULTATS

### A/ LESIONS BANALES CHEZ LE RAT

A l'exception des altérations spléniques toutes les lésions observées lors de l'examen histologique des animaux des différents groupes sont banales chez le rat de cette souche.

Il s'agit en particulier des minimes altérations rénales banales chez le rat d'origine SPRAGUE-DAWLEY et que l'on rencontre aussi bien chez les rats témoins que chez les animaux traités.

### B/ ALTERATIONS SPLENIQUES

La seule altération histologique notée lors de cet examen histologique concerne des modifications de la structure de la rate chez les animaux traités.

On remarque chez les rats respirant des vapeurs d'amines aromatiques une augmentation du nombre et de l'importance des foyers d'hématopoïèse (sur-

BEST COPY AVAILABLE

I.F.H.E.B. - K  
760303

33

tout érythropoïèse) extramédullaire dans la pulpe rouge de la rate, accompagnée d'une augmentation de la rétention d'hémosidérine et d'une congestion des sinus veineux.

Le tableau page suivante indique la répartition de ces altérations chez les animaux sacrifiés après 4 semaines de traitement.



# BEST COPY AVAILABLE

I.F.R.E.B. - R  
760303

35

Dans ce tableau, nous ne retiendrons comme significatives que les lésions notées "marquées et "sévères" car dans les lésions "discrètes", il est difficile de distinguer une augmentation de l'hématopoïèse et de la rétention d'hémossidérine, pouvant être imputées à l'administration du produit, des altérations spontanées chez les rats témoins.

En ce qui concerne les rats morts après 2 semaines de traitement lors d'un prélèvement sanguin et n'ayant pas été saignés avant l'autopsie, l'autolyse *post-mortem* et la stase sanguine ont masqué l'aspect histologique normal ou d'éventuelles lésions. Ils n'ont pas été pris en compte dans ces résultats.

Après un repos de 4 semaines, les résultats sont les suivants, en ce qui concerne la rate :

(voir tableau page suivante)

I.F.R.E.B. - R  
760303

TABLE 2 : ALTÉRATIONS SPLÉNIQUES

APRÈS 4 SEMAINES DE

RÉVERSIBILITÉ

T	Ethar		A 1		A 2		A 3		FNB1		FNB2		FNB3		mTF1		mTF2		mTF3	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	1	1	1				
					3	3	3	3							3					
									1					2	3					3
																		2	1	
																			2	
																				3

RATE

- Aspect normal

- Discrète augmentation  
hématopoïse

- Hémosidérose  
discrète

marquée

sévère

III/ DISCUSSION

Les résultats de l'examen histologique permettent donc de classer les 3 produits testés, à concentrations égales, dans l'ordre de toxicité décroissant suivant (table 1) :

mTFMTA > FNB > Aniline

D'après les images observées au niveau de la rate, il apparaît que ces produits sont toxiques pour les cellules sanguines. Il y a une destruction importante d'érythrocytes, visualisée par l'augmentation de la rétention d'hémosidérine dans les macrophages spléniques et, par rétroaction, une augmentation de la formation de nouveaux globules rouges visualisée par l'augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire dans la pulpe rouge de la rate.

Après 4 semaines de repos, les foyers d'hématopoïèse sont devenus très discrets chez tous les animaux, seuls persistent les amas d'hémosidérine stockés dans les macrophages, particulièrement importants chez les rats ayant été traités par le mTFMTA.

*X. Fouillet*

X. FOUILLET  
Docteur en Biologie Animale  
Histopathologiste



UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY  
WASHINGTON, D.C. 20460

Charles E. Moyer, Jr., Ph.D.  
Director, Product Safety  
Rhône-Poulenc Inc.  
CN 7500  
Cranberry, New Jersey 08512-7500

OFFICE OF  
PREVENTION, PESTICIDES AND  
TOXIC SUBSTANCES

APR 18 1995

EPA acknowledges the receipt of information submitted by your organization under Section 8(e) of the Toxic Substances Control Act (TSCA). For your reference, copies of the first page(s) of your submission(s) are enclosed and display the TSCA §8(e) Document Control Number (e.g., 8EHQ-00-0000) assigned by EPA to your submission(s). Please cite the assigned 8(e) number when submitting follow-up or supplemental information and refer to the reverse side of this page for "EPA Information Requests".

All TSCA 8(e) submissions are placed in the public files unless confidentiality is claimed according to the procedures outlined in Part X of EPA's TSCA §8(e) policy statement (43 FR 11110, March 16, 1978). Confidential submissions received pursuant to the TSCA §8(e) Compliance Audit Program (CAP) should already contain information supporting confidentiality claims. This information is required and should be submitted if not done so previously. To substantiate claims, submit responses to the questions in the enclosure "Support Information for Confidentiality Claims". This same enclosure is used to support confidentiality claims for non-CAP submissions.

Please address any further correspondence with the Agency related to this TSCA 8(e) submission to:

Document Processing Center (7407)  
Attn: TSCA Section 8(e) Coordinator  
Office of Pollution Prevention and Toxics  
U.S. Environmental Protection Agency  
Washington, D.C. 20460-0001

EPA looks forward to continued cooperation with your organization in its ongoing efforts to evaluate and manage potential risks posed by chemicals to health and the environment.

Sincerely,

*Terry R. O'Bryan*  
Terry R. O'Bryan  
Risk Analysis Branch

Enclosure

12212A



Recycled/Recyclable  
Printed with Soy/Canola Ink on paper that  
contains at least 50% recycled fiber

**Triage of 8(e) Submissions**

Date sent to triage: APR 20 1995

NON-CAP

CAP

Submission number: 12212A

TSCA Inventory:

Y

N

D

Study type (circle appropriate):

Group 1 - Dick Clements (1 copy total)

ECO

AQUATO

Group 2 - Ernie Falke (1 copy total)

ATOX

SBTOX

SEN

w/NEUR

Group 3 - Elizabeth Margosches (1 copy each)

STOX

CTOX

EPI

RTOX

GTOX

STOX/ONCO

CTOX/ONCO

IMMUNO

CYTO

NEUR

Other (FATE, EXPO, MET, etc.): \_\_\_\_\_

Notes:

**THIS IS THE ORIGINAL 8(e) SUBMISSION; PLEASE REFILE AFTER TRIAGE DATABASE ENTRY**

**For Contractor Use Only**

entire document:

0 1 2

pages

12

pages

12

Notes:

Contractor reviewer :

PR

Date:

4/2/95

CECATS/TRIAGE TRACKING DBASE ENTRY FORM

CECATS DATA: Submission # 8EHO. 1092-12212 SEQ. A

TYPE: INT-SUPP FLWP  
SUBMITTER NAME: Rhone-Poulenc Ins.

SUB. DATE: 10/29/92 OTS DATE: 10/29/92 CSRAD DATE: 03/06/95

CHEMICAL NAME: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

- VOLUNTARY ACTIONS:**  
 0401 NO ACTION REPORTED  
 0402 STUDIES PLANNED IN FUTURE  
 0403 NOTIFICATION OF WORKING METHODS  
 0404 LABELING/MSDS CHANGES  
 0405 PROCESSING/HANDLING CHANGES  
 0406 APP. USE DISCONTINUED  
 0407 PRODUCTION DISCONTINUED  
 0408 CONFIDENTIAL

- INFORMATION REQUESTED: FLWP DATE:**  
 0501 NO INFO REQUESTED  
 0502 INFO REQUESTED (TECH)  
 0503 INFO REQUESTED (VOL ACTIONS)  
 0504 INFO REQUESTED (REPORTING RATIONALE)  
**DISPOSITION:**  
 0600 REFER TO CHEMICAL SCREENING  
 0601 CAP NOTICE

Benzene amine, 3-[trifluoromethyl]thio]-

INFORMATION TYPE:	P.F.C.	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04
ONCO (HUMAN)		0201	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
ONCO (ANIMAL)		0202	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
CELL TRANS (IN VITRO)		0203	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
MUTA (IN VITRO)		0204	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
MUTA (IN VIVO)		0205	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
REPRO/TERATO (HUMAN)		0206	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
REPRO/TERATO (ANIMAL)		0207	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
NEURO (HUMAN)		0208	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
NEURO (ANIMAL)		0209	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
ACUTE TOX. (HUMAN)		0210	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
CHR. TOX. (HUMAN)		0211	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
ACUTE TOX. (ANIMAL)		0212	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
SUB ACUTE TOX (ANIMAL)		0213	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
SUB CHRONIC TOX (ANIMAL)		0214	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231
CHRONIC TOX (ANIMAL)		0215	0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231

INFORMATION TYPE:	P.F.C.	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04	01 02 04
EPICLIN		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
HUMAN EXPOS (PROD CONTAM)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
HUMAN EXPOS (ACCIDENTAL)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
HUMAN EXPOS (MONITORING)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
ECO/AQUA TOX		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
ENV. OCCUR/RELEASE		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
EMER INCI OF ENV CONTAM		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
RESPONSE REQUEST DELAY		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
PROD/COMP/CHEM ID		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
REPORTING RATIONALE		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
CONFIDENTIAL		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
ALLERG (HUMAN)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
ALLERG (ANIMAL)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
METAB/PHARMACO (ANIMAL)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232
METAB/PHARMACO (HUMAN)		0216	0217	0218	0219	0220	0221	0222	0223	0224	0225	0226	0227	0228	0229	0230	0231	0232

**TRIAJE DATA:** NON-CBI INVENTORY: YES (circled)  
 ONGOING REVIEW: YES (DROPP/REFER)  
 TOXICOLOGICAL CONCERN: LOW (circled)  
 CAS SR: NO  
 LEFT-R: IN P/AMINI (circled)

1411111111

8 (E) -12212A

L/L/L/L/L

P-FA: ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS IS OF LOW CONCERN BASED ON AN LC50 BETWEEN 2 AND 3 G/M3. TOXIC SIGNS INCLUDED TREMORS, CONVULSIONS AND HYPERSENSITIVITY. ONLY A BRIEF ENGLISH SUMMARY WAS AVAILABLE FOR THIS STUDY.

P-FNB: ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS IS OF LOW CONCERN BASED ON AN APPROXIMATE LC50 OF 2.6 G/M3. TOXIC SIGNS INCLUDED CONVULSIONS AND HYPERSENSITIVITY TO NOISE. ONLY A BRIEF ENGLISH SUMMARY WAS AVAILABLE FOR THIS STUDY.

ANILINE: SUBACUTE INHALATION TOXICITY IS OF LOW CONCERN. CLINICAL SIGNS OF TOXICITY INCLUDED DECREASES IN HEMATOCRIT, HEMOGLOBIN, ERYTHROCYTES, AND LEUKOCYTES AND AN INCREASE IN METHEMOGLOBIN. EVIDENCE OF REVERSIBILITY WAS OBSERVED DURING THE TWO-WEEK RECOVERY PERIOD AT THE END OF TREATMENT. NO OTHER INFORMATION WAS PROVIDED IN THE BRIEF ENGLISH SUMMARY.

P-FNB: SUBACUTE INHALATION TOXICITY IS OF LOW CONCERN. CLINICAL SIGNS OF TOXICITY INCLUDED DECREASES IN HEMATOCRIT, HEMOGLOBIN, ERYTHROCYTES, AND LEUKOCYTES AND AN INCREASE IN METHEMOGLOBIN. EVIDENCE OF REVERSIBILITY WAS OBSERVED DURING THE TWO-WEEK RECOVERY PERIOD AT THE END OF TREATMENT. NO OTHER INFORMATION WAS PROVIDED IN THE BRIEF ENGLISH SUMMARY.

M-TFMTA: SUBACUTE INHALATION TOXICITY IS OF LOW CONCERN. CLINICAL SIGNS OF TOXICITY INCLUDED DECREASES IN HEMATOCRIT, HEMOGLOBIN, ERYTHROCYTES, AND LEUKOCYTES AND AN INCREASE IN METHEMOGLOBIN. EVIDENCE OF REVERSIBILITY WAS OBSERVED DURING THE TWO-WEEK RECOVERY PERIOD AT THE END OF TREATMENT. NO OTHER INFORMATION WAS PROVIDED IN THE BRIEF ENGLISH SUMMARY.